

## RECURRENT PREECLAMPSIA

Yu.G.Rasul-Zade<sup>1</sup>  D.B.Bozorova<sup>1</sup>  M.M.Bikkulova<sup>1</sup> 

1. Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan.

### Abstract.

Recurrent preeclampsia is one of the most clinically significant forms of hypertensive disorders of pregnancy, associated with increased risks for both the mother and the fetus. The recurrence of preeclampsia warrants particular attention in terms of pathophysiological understanding, early identification of risk factors, and the development of preventive strategies. **Materials and methods of the study.** This review synthesizes current literature retrieved from PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, and the Cochrane Library. The selection included original studies, systematic reviews, meta-analyses, and clinical guidelines published primarily over the past ten years. Special emphasis was placed on studies addressing recurrent preeclampsia, its long-term consequences, and individualized management approaches.

**Key words:** preeclampsia, recurrent preeclampsia, methods of delivery, prenatal outcomes.

Несмотря на многолетние и интенсивные исследования, преэклампсия (ПЭ) по-прежнему остаётся одной из наиболее сложных и значимых проблем в акушерской практике. По данным различных авторов, распространённость ПЭ составляет от 12 до 20%, при этом за последние годы не наблюдается тенденции к снижению её частоты [1]. Особенно уязвимы к развитию данного осложнения женщины в странах с ограниченными ресурсами, где уровень риска существенно превышает показатели, характерные для экономически развитых регионов.

К числу наиболее тревожных аспектов ПЭ относится высокая вероятность её повторного возникновения в последующих беременностях. Рецидивирующая преэклампсия ассоциирована с более тяжёлым клиническим течением, повышенной материнской и перинатальной заболеваемостью, а также с долгосрочными сердечно-сосудистыми последствиями [2]. Учитывая это, всё большее внимание исследователей сосредоточено не только на ведении текущей беременности, но и на стратификации риска у женщин с отягощённым акушерским анамнезом. Анализ факторов, определяющих вероятность рецидива, невозможен без понимания ключевых патогенетических механизмов, лежащих в основе развития ПЭ [3].

Современные представления о патогенезе преэклампсии основываются на двух взаимосвязанных звеньях: нарушении плацентации и системной воспалительной реакции. Несмотря на значительный прогресс в понимании заболевания, механизмы, посредством которых беременность инициирует или усугубляет гипертензивные состояния, остаются предметом активного изучения. В последние годы особое внимание уделяется молекулярным детерминантам, прежде всего антиангиогенным факторам — растворимому рецептору Flt-1 (sFlt-1) и эндоглину (sEng), которые индуцируют эндотелиальную дисфункцию и вазоконстрикцию. На фоне снижения концентраций ангиогенных молекул (PlGF и VEGF) их относительный избыток нарушает плацентарную перфузию и приводит к появлению клинических симптомов ПЭ. Эти процессы развиваются при дефектной инвазии трофобласта, неадекватном ремоделировании спиральных артерий и выраженном оксидативном стрессе [3]. Наряду с ангиогенным дисбалансом в патогенезе ПЭ участвуют иммунологические механизмы. Отмечаются сдвиг баланса Т-хелперов в сторону Th1-ответа, снижение числа Т-регуляторных клеток, а также активация системы комплемента. Эти иммунные нарушения усиливают системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию, которая может сохраняться и в послеродовом периоде, повышая риск отдалённых сердечно-сосудистых осложнений. Совокупность данных подтверждает современную концепцию, согласно которой преэклампсия рассматривается не только как ослож-

нение беременности, но и как манифестация исходной сосудистой уязвимости женщины [4].

Понимание патогенеза преэклампсии лежит в основе клинической диагностики и стратификации риска осложнений у беременных. Согласно действующим критериям, артериальная гипертензия в гестационном периоде диагностируется при систолическом давлении  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолическом  $\geq 90$  мм рт. ст. У 5–10% беременных наблюдаются тяжёлые формы гипертензии, при которых давление достигает  $\geq 160/110$  мм рт. ст. Сочетание гипертензии с протеинурией определяет наличие преэклампсии — состояния, существенно ухудшающего прогноз беременности и остающегося одной из ведущих причин материнской смертности во всём мире. По оценкам, на долю ПЭ приходится до 20–25% случаев перинатальной смертности. Тяжёлые формы ПЭ могут приводить к полиорганной недостаточности и сопряжены с высокой материнской и неонатальной летальностью [5].

Таким образом, клиническое значение ПЭ выходит далеко за рамки гестационного периода. Помимо острых осложнений беременности и родов, перенесённая ПЭ оказывает длительное негативное влияние на здоровье женщины. Систематические обзоры и метаанализы свидетельствуют о значительном повышении отдалённых рисков: вероятность развития хронической артериальной гипертензии возрастает более чем в четыре раза, ишемической болезни сердца — в 2–3 раза, сердечной недостаточности — почти в пять раз, а риск острого инсульта увеличивается в 1,8 раза [6].

Влияние преэклампсии на сосудистое русло охватывает и другие органы-мишени, включая почки. В крупном метаанализе, охватившем свыше пяти миллионов женщин, было установлено, что перенесённая ПЭ удваивает вероятность развития хронической болезни почек (отношение рисков — 2,11), а риск терминальной стадии почечной недостаточности возрастает почти в пять раз (отношение рисков — 4,90), особенно при раннем дебюте заболевания [7]. Эти неблагоприятные тенденции подтверждаются данными долгосрочных когортных исследований, согласно которым повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний сохраняется на протяжении всей жизни. У женщин с анамнезом преэклампсии вероятность развития ишемической болезни сердца и инсульта превышает популяционный уровень как минимум в течение 10 лет после родов и может оставаться повышенной даже спустя 30–40 лет [8].

Совокупность имеющихся данных указывает на то, что ожидаемая продолжительность жизни женщин, перенёвших преэклампсию, в среднем сокращается на 10 лет [6]. Более того, влияние преэклампсии не ограничивается материнским здоровьем: согласно концепции фетального программирования, патологические изменения внутриутробной среды могут способствовать долгосрочным нарушениям метаболической и сердечно-сосудистой регуляции у потомства. У детей, рождённых от беременностей, осложнённых ПЭ — особенно её тяжёлыми формами — в последующем повышается риск развития инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [9].

Сегодня доказано, что у женщин, перенёвших тяжёлую преэклампсию или эклампсию, последующая беременность осложняется ПЭ в 28–48 % случаев, включая эпизоды эклампсии с летальным исходом. Рецидив эклампсии, закончившийся смертью, отмечается в 1,5–3 % случаев [10]. При многоплодной беременности риск рецидива ПЭ существенно выше, чем при одноплодной, при этом перинатальные потери также возрастают. Согласно метаанализу, опубликованному в *Nature Reviews Disease Primers* (2023), средняя частота рецидива ПЭ составляет 13,8 %, однако у женщин с ранним дебютом (до 34 недель) и тяжёлым течением в анамнезе она достигает 40–50 % и более [11]. Риск рецидива наиболее высок в группах с хронической гипертензией, избыточной массой тела и нарушением сосудистой функции.

Согласно данным проспективных исследований, применение аспирина в низких дозах в сочетании с прегравидарной подготовкой и тщательным мониторингом позволяет снизить риск рецидивирующей преэклампсии — с  $\approx 60$  % до 32 % даже у женщин из групп высокого риска [12]. Особенно значимым прогностическим фактором считается срок дебюта заболевания: женщины, у которых ПЭ развилась до 34 недель, имеют значительно более высокий риск рецидива, чем те, чья первая ПЭ возникла на более поздних сроках. В когортах, наблюдавшихся более 5 лет, ранняя ПЭ ассоциировалась с более выраженным риском хронической артери-

альной гипертензии и нарушений плацентарной перфузии в последующих беременностях [11].

Утверждение, что преэклампсия (ПЭ) — преимущественно патология первородящих, в последние годы подвергается пересмотру. Хотя частота ПЭ среди первобеременных остаётся высокой, накопленные данные свидетельствуют о том, что заболевание обусловлено не только иммунологическими, но и генетическими факторами. В частности, показано, что при смене полового партнёра у повторнобеременных, ранее не имевших ПЭ, риск её возникновения сопоставим с таковым у первородящих, что подтверждает участие материнской иммунной системы в патогенезе заболевания [13].

Одновременно усиливается внимание к роли генетической предрасположенности. Согласно результатам популяционных и семейных исследований, основанных на анализе родословных и национальных регистров, дочери женщин, перенёвших преэклампсию, имеют значительно более высокий риск развития данного осложнения при первой и второй беременности. Эти данные подтверждают существование наследуемого компонента патогенеза, влияние которого может быть реализовано как через материнские, так и через плацентарные гены [14].

Кроме того, в недавнем геномном анализе были выявлены полигенные варианты, ассоциированные с повышенным риском развития преэклампсии, включая локусы FTO, ZNF831 и MECOM, а также гены, участвующие в регуляции сосудистого тонуса и трофобластической инвазии [15]. Расчёт полигенного риска (blood pressure polygenic risk score, BP-PRS) продемонстрировал, что у женщин с высокой полигенной нагрузкой вероятность развития преэклампсии возрастает в 1,7 раза [16].

Наследуемая предрасположенность может проявляться и на фенотипическом уровне у потомства. Согласно данным когортного исследования, девочки, рождённые от матерей с преэклампсией, в подростковом возрасте имели более высокий индекс массы тела (в среднем на 1,04 кг/м<sup>2</sup>) и повышенные значения артериального давления по сравнению с контрольной группой, несмотря на отсутствие различий в антропометрических и когнитивных параметрах в младенчестве [6].

Беременность в подростковом возрасте также ассоциирована с повышенным риском развития преэклампсии и связанных с ней гестационных осложнений. По данным эпидемиологических исследований, частота ПЭ в этой группе достигает 10,6%. У подростков беременность чаще осложняется преждевременными родами (20,1%), рождением детей с несоответствием массы тела сроку гестации (до 30%), а также высоким уровнем перинатальной смертности (16,4%). В других исследованиях сообщается о перинатальной летальности при эклампсии на уровне 11,8%, при этом большинство летальных исходов были связаны с преждевременной отслойкой плаценты и глубокой недоношенностью [17].

Недавние исследования подтверждают высокую частоту рецидивов преэклампсии (ПЭ) при последующих беременностях у женщин, перенёвших умеренные и тяжёлые формы этого осложнения. В одном из ретроспективных анализов, охватившем 2500 родов, у 140 женщин с гипертензией, индуцированной беременностью, были зафиксированы повторные эпизоды ПЭ. Рецидив заболевания отмечался у 47 % пациенток, при этом гипертензия с протеинурией развилась у 4,5 % женщин по сравнению с 14 % при предыдущей беременности [18].

Сравнительное исследование показало, что частота ПЭ при повторной беременности после перенесённой ПЭ достигала 46,8 %, в то время как в контрольной группе без гипертензивных осложнений в анамнезе — лишь 7,6 % [19].

Более новые данные из обзоров последних лет подчёркивают, что риск рецидива особенно высок у женщин, у которых первая ПЭ развилась до 34 недель, и в особенности — до 30 недель гестации [16]. В этих случаях возрастает не только вероятность тяжёлого течения, но и риск долгосрочного формирования хронической гипертензии, включая субклиническое сосудистое ремоделирование [15].

Исследования показали, что повторная ПЭ может служить ранним клиническим маркером латентной гипертонии и нарушения системной вазодилатации. Женщины с двумя и более эпизодами ПЭ продемонстрировали более высокую частоту диастолической дисфункции, повышенный индекс массы миокарда и стойкие изменения эндотелиальной функции в течение

5–10 лет после родов.

Особое внимание уделяется дифференциации истинного рецидива от случаев, обусловленных сохраняющимся метаболическим или сосудистым фоном: метаанализы показывают, что женщины с повторной ПЭ чаще имеют сопутствующую дислипидемию, инсулинорезистентность и субклиническое воспаление, что может отражать общую предрасположенность к кардиометаболическим заболеваниям [6].

Наиболее неблагоприятными предикторами рецидива преэклампсии (ПЭ) являются сочетание артериальной гипертензии и выраженного ожирения. Согласно недавнему метаанализу, риск повторной ПЭ у женщин с индексом массы тела (ИМТ) >30 составляет 25–30 %, тогда как у женщин с нормальным ИМТ — менее 10 % [20]. Особенно высокий риск отмечается у женщин с центральным ожирением и метаболическим синдромом, что отражает системный воспалительный фон и эндотелиальную дисфункцию [21].

Некоторые исследования подчёркивают значимость СОРП (синдрома ограничения роста плода) как самостоятельного маркера будущей ПЭ. Низкая масса тела новорождённого при первой беременности коррелирует с повышенным риском осложнений во второй, особенно если имела ранняя (<34 недель) ПЭ [22]. Связь между нарушением фето-плацентарной перфузии и будущей дисфункцией трофобласта объясняет данную закономерность [23].

Согласно актуальным данным, частота рецидива ПЭ у женщин, перенёсших тяжёлую форму в анамнезе, составляет от 38 до 44 % [11]. К основным факторам риска относятся хроническая артериальная гипертензия, ожирение, заболевания почек, сахарный диабет, системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром. У пациенток с этими фоновыми патологиями риск рецидива возрастает в 1,5–2 раза по сравнению с теми, у кого хронические заболевания отсутствуют [24].

Дополнительными предикторами повторного развития ПЭ считаются наличие аналогичных осложнений беременности у матери или сестры, дебют ПЭ на ранних сроках гестации в анамнезе, прежний СОРП, репродуктивные факторы, такие как смена полового партнёра, возраст старше 35 лет, многорожавшие женщины, короткий (менее 6 месяцев) или чрезмерно длительный (более 10 лет) интервал между беременностями, а также использование вспомогательных репродуктивных технологий, особенно при применении донорского биологического материала [25].

Среди новых подходов к прогнозированию рецидива ПЭ обсуждается роль молекулярных и биохимических маркеров, включая снижение уровня PlGF, повышение sFlt-1, а также увеличение концентраций С-реактивного белка и интерлейкина-6 в первом триместре беременности. Эти параметры рассматриваются как потенциальные маркеры нарушенной ангиогенезной адаптации и системного воспалительного ответа, предшествующих клиническому манифесту ПЭ [26].

В исследовании, проведённом в США, изучалось влияние преэклампсии на здоровье новорождённых, родившихся до 35-й недели гестации. В исследуемую когорту вошли 223 младенца от матерей с ПЭ, сопоставленные по сроку беременности, полу и способу родоразрешения с младенцами от женщин без гипертензивных расстройств. Из анализа были исключены случаи многоплодной беременности, преждевременного разрыва плодных оболочек, врождённых аномалий, сахарного диабета и других хронических заболеваний [27]. По результатам, между группами не было выявлено статистически значимых различий по частоте неонатальной смертности, респираторного дистресс-синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний, некротического энтероколита и верифицированного неонатального сепсиса [28].

Аналогичные выводы получены в мультицентровом исследовании, анализировавшем неонатальные исходы при сроках гестации <32 недель у детей, рождённых от матерей с тяжёлой ПЭ или СОРП. После корректировки на сопутствующие факторы, преждевременные роды по причине ПЭ или HELLP-синдрома ассоциировались с достоверно меньшим риском внутрижелудочковых кровоизлияний (OR 0,73; 95% ДИ 0,60–0,89), некротического энтероколита (OR 0,35; 95% ДИ 0,15–0,82), перивентрикулярной лейкомаляции (OR 0,61; 95% ДИ 0,40–0,92) и летального исхода (OR 0,72; 95% ДИ 0,55–0,96) [29]. Авторы подчеркивают, что эти данные

имеют значение для пренатального консультирования, особенно при сроке беременности <32 недель [30].

Современные данные показывают, что у недоношенных новорождённых, рождённых от матерей с преэклампсией, неврологическое и метаболическое состояние в раннем постнатальном периоде может быть более благоприятным по сравнению с детьми, появившимися на свет преждевременно по другим причинам. Так, согласно результатам проспективного когортного исследования EPICE (2023), проведённого в ряде европейских перинатальных центров, у младенцев, рождённых до 32-й недели беременности при наличии у матери преэклампсии, реже отмечались тяжёлая бронхолёгочная дисплазия и поздний неонатальный сепсис [15]. При этом когнитивные и психомоторные показатели в возрасте двух лет не отличались от таковых у детей, родившихся без признаков ПЭ, при условии качественной перинатальной и постнатальной помощи.

В ряде публикаций подчёркивается потенциальная роль антиангиогенных факторов, таких как sFlt-1, в формировании нарушений внутриутробного развития при преэклампсии. Уровень этих маркеров может коррелировать с тяжестью неонатальных осложнений, включая необходимость искусственной вентиляции лёгких и продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии новорождённых [31]. Подобные данные открывают перспективы для персонализированного мониторинга и стратификации риска у плодов, подвергшихся внутриутробному воздействию ПЭ.

Ведение беременности, осложнённой ранним началом преэклампсии (до 34 недель), требует особенно взвешенного клинического подхода. Продление гестации в интересах плода может сопровождаться значительными рисками для здоровья матери. Современные исследования показывают, что выжидательная тактика позволяет отсрочить родоразрешение в среднем на 2–4 дня, что нередко оказывается критически важным для проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома и подготовки плода к внеутробному существованию. Вместе с тем такая тактика сопряжена с высоким риском быстрого прогрессирования заболевания, включая развитие эклампсии, отслойки нормально расположенной плаценты, HELLP-синдрома и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (DIC).

Согласно результатам метаанализа, опубликованного в *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* [32], у женщин с преэклампсией на сроке 34–36+6 недель отсроченное родоразрешение снижает риск материнских осложнений примерно на 14 % (RR 0,86), однако приводит к увеличению частоты госпитализации новорождённых в отделение интенсивной терапии на 23 % (RR 1,23). В проспективных исследованиях, проведённых в условиях ограниченных ресурсов, такая тактика при сроке ниже 28 недель позволяла увеличить латентный период до родоразрешения, но сопровождалась высокой младенческой смертностью.

В ретроспективном когортном исследовании, опубликованном в *MDPI* в 2022 году, проанализированы 100 случаев ранней преэклампсии (23–34 недели). Пролонгировать беременность как минимум на 48 часов удалось в 65 % случаев (медиана — 2,9 дня); при этом у 88 % женщин не возникло серьёзных материнских осложнений, однако выраженная протеинурия оказалась независимым предиктором невозможности дальнейшего пролонгирования.

Таким образом, выжидательная тактика может смягчить неонатальные последствия, но требует строгого динамического мониторинга. Даже кратковременная отсрочка должна основываться на тщательном анализе соотношения пользы и риска. Национальное общество акушерства и гинекологии США [33] рекомендует применять такую стратегию только в условиях высокоспециализированных стационаров с круглосуточным мониторингом и возможностью немедленного родоразрешения.

Современные данные также подтверждают, что при сроках гестации менее 34 недель пролонгирование беременности в стабильных условиях может снижать риск тяжёлой неонатальной заболеваемости и инвалидизации. Однако это возможно только при отсутствии признаков прогрессирования ПЭ и наличии надёжного акушерского ресурса, позволяющего своевременно провести родоразрешение при ухудшении состояния матери или плода [34].

Таким образом, преэклампсия остаётся одной из наиболее значимых проблем акушер-

ства и женского здоровья, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Современные данные убедительно свидетельствуют о том, что перенесённая ПЭ ассоциируется не только с высоким риском рецидива в последующих беременностях, но и с повышенной вероятностью развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инсульта, сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Эти риски особенно выражены при ранней и тяжёлой форме ПЭ, а также при сопутствующей патологии.

ПЭ можно рассматривать как своеобразный «естественный стресс-тест», выявляющий женщин с субклиническими формами сосудистой и метаболической дисфункции, проявляющимися позже в жизни. Это требует пересмотра традиционного подхода к наблюдению за такими пациентками: после родов они должны быть включены в программы долговременного кардиометаболического мониторинга и профилактики [35].

Ключевыми направлениями современной науки остаются разработка методов раннего прогнозирования рецидива, совершенствование стратегии профилактики, персонализированное ведение беременностей высокого риска, а также внедрение образовательных программ для специалистов и пациенток. Особую ценность приобретает использование ангиогенных маркеров (sFlt-1/PlGF), машинного обучения и генетического тестирования в моделях стратификации риска [36].

Учитывая демографические и эпидемиологические последствия, дальнейшие исследования в данной области должны быть направлены не только на снижение материнской и перинатальной заболеваемости, но и на улучшение качества жизни женщин после преодоления этого осложнения.

### List of references

- [1] Elizabeth M.C., Sara N.I., Katherine L.G. et al. Early preterm preeclampsia outcomes by intended mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jan;220(1):100.e1-100.e9.
- [2] Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H. et al. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:287-293. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.561.
- [3] Rahnemaei F.A., Fashami M.A., Abdi F. et al. Factors effective in the prevention of preeclampsia: a systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59:173-182. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.01.002.
- [4] Espinoza J., Vdaeff A., Pettker C.M. et al. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135:E237-E260. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003891.
- [5] Mou A.D., Barman Z., Hasan M. et al. Prevalence of preeclampsia and the associated risk factors among pregnant women in Bangladesh. *Sci Rep.* 2021;11:21339. DOI: 10.1038/s41598-021-00839-w.
- [6] Benschop L., Schelling S.J.C., Duvekot J.J. et al. Cardiovascular health and vascular age after severe pre-eclampsia: a cohort study. *Atherosclerosis.* 2020;292:136-142. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.023. PMID: 31805453.
- [7] Brouwers L., van der Meiden-van Roest A.J., Savelkoul C. et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2018;125(13):1642-1654. DOI: 10.1111/1471-0528.15394. PMID: 29978553.
- [8] Witvrouwen I., Mannaerts D., Van Berendoncks A.M. et al. The effect of exercise training during pregnancy to improve maternal vascular health: focus on gestational hypertensive disorders. *Front Physiol.* 2020;11:450. DOI: 10.3389/fphys.2020.00450.
- [9] Perry A., Stephanou A., Rayman M.P. et al. Dietary factors that affect the risk of pre-eclampsia. *BMJ Nutr Prev Health.* 2022;5:118-133. DOI: 10.1136/bmjnph-2021-000399.
- [10] Jayet P.Y., Rimoldi S.F., Stuber T. et al. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. *Circulation.* 2010;122.
- [11] Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C. et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy*

Hypertens. 2018;13:291-310. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.05.004.

[12] Voskamp L., Rousian M., Koerts J.J. et al. Risk factors for chronic hypertension 5 years after a pregnancy complicated by preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2024;42(Suppl 1):e56. DOI: 10.1097/01.hjh.0001019792.36399.31.

[13] Dong X., Han M., Zeb S. et al. Active management reduces the incidence of recurrent preeclampsia and improves maternal and fetal outcomes in women with recurrent pre-eclampsia. *Front Med.* 2021;8:658022. DOI: 10.3389/fmed.2021.658022.

[14] Steinhorsdóttir V., McGinnis R., Williams N.O. et al. Genetic predisposition to hypertension is associated with pre-eclampsia in European and Central Asian women. *Nat Commun.* 2020;11:5976. DOI: 10.1038/s41467-020-19733-6.

[15] Kivioja A., Toivonen E., Tyrmi J. et al. Increased risk of preeclampsia in women with a genetic predisposition to elevated blood pressure. *Hypertension.* 2022;79(9):2008–2015. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18996. PMID: 35862124.

[16] Chaemsaitong P., Sahota D.S., Poon L.C. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226:S1071–S1097.e2. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.07.020.

[17] Von Dadelszen P., Magee L.A., Roberts J.M. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22:143–148. DOI: 10.1081/PRG-120021060.

[18] Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L. et al. *Williams Obstetrics.* 25th ed. New York: McGraw Hill; 2022. p. 1086–1089.

[19] Zhang M., Wan P., Ng K. et al. Preeclampsia among African American pregnant women: an update on prevalence, complications, etiology, and biomarkers. *Obstet Gynecol Surv.* 2020;75:111–120. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000747.

[20] Arzikulov A.Sh., Rasul-Zade Y.G., Meliyeva D.A., Arzibekov A.G. Outcomes of perinatal pathology in neonates of mothers with preeclampsia. //Perinatology - Journal of Perinatal and Neonatal Care.-2025.-V.26, Issue 1.-P.23-28.

[21] Arzikulov A.Sh., Rasul-Zade Y.G., Melieva, D. A., Arzibekov A.G. Outcomes of Perinatal pathology in Newborn from mothers with Earli Pre-Eclampsia. *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2024, 14(8): 2070-2073

[22] DOI: 10.5923/j.ajmms.20241408.26

[23] Baroutis D., Katsianou E., Athanasiou D. et al. DASH Diet and Preeclampsia Prevention: A Literature Review. *Nutrients.* 2025;17(12):2025. DOI: 10.3390/nu17122025. PMID: 40573136.

[24] Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Gestational hypertension and preeclampsia. *ACOG Practice Bulletin No. 222.* *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237–e260. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003891. PMID: 32443079.

[25] de Oliveira L.F., Bernardes K.R., do Nascimento J.H.M. et al. Predictive value of first trimester serum markers and uterine artery Doppler for preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:423. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00423. PMID: 32850936.

[26] Yang Y., Wu N. Gestational diabetes mellitus and preeclampsia: correlation and influencing factors. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:831297. DOI: 10.3389/fcvm.2022.831297. PMID: 35252402.

[27] Duhig K., Vanderمولen B., Shennan A. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *F1000Res.* 2018;7:242. DOI: 10.12688/f1000research.12249.1.

[28] Yang Y., Le Ray I., Zhu J. et al. Preeclampsia prevalence, risk factors, and pregnancy outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e218401. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8401.

[29] Zhang M., Wan P., Ng K. et al. Preeclampsia among African American pregnant women: an update on prevalence, complications, etiology, and biomarkers. *Obstet Gynecol Surv.* 2020;75:111–120. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000747.

[30] Johnson J.D., Louis J.M. Does race or ethnicity play a role in the origin, pathophysiology, and outcomes of preeclampsia? An expert review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226:S876–S885. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.07.038.

[31] Dröge L.A., Perschel F.H., Stütz N. et al. Prediction of preeclampsia-related adverse outcomes with the sFlt-1/PIGF ratio in clinical routine: a real-world study. *Hypertension.* 2021;77(2):461–471.

[32] DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15146.

[33] Carver S., Rix C., Hauptmann M. et al. Impact of maternal antiangiogenic profile on early motor development of preterm infants. *Front Endocrinol.* 2021;12:913514. DOI: 10.3389/fendo.2021.913514.

[34] Chatzakis C., Liberis A., Zavlanos A. et al. Early delivery versus expectant management for late preterm preeclampsia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(8):1392–1400. DOI: 10.1111/aogs.14149.

[35] Society for Maternal-Fetal Medicine, Louis J.M., Parchem J.G. et al. Report and recommendations of the Society for Maternal-Fetal Medicine and the Preeclampsia Foundation on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(5 Suppl B):B2–B20. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.07.001.

[36] Sheen J.-J., Huang Y., Andrikopoulou M. et al. Maternal age and preeclampsia outcomes during delivery hospitalizations. *Am J Perinatol.* 2020;37:44–52. DOI: 10.1055/s-0039-1694794.

[37] Tyas B.D., Lestari P., Akbar M.I.A. Maternal perinatal outcomes related to advanced maternal age in preeclampsia pregnant women. *J Family Reprod Health.* 2019;13:191–200. DOI: 10.18502/jfrh.v13i4.2646.

[38] Mayrink J., Souza R.T., Feitosa F.E. et al. Incidence and risk factors for preeclampsia in a cohort of healthy nulliparous pregnant women: a nested case-control study. *Sci Rep.* 2019;9:9517. DOI: 10.1038/s41598-019-46011-3.